

LIIKUNTAHARRASTUKSEN JA PSYKOOSIIN SAIRASTUMISEN RISKIN YHTEYS

Ville Isopahkala
Syventävä tutkielma
Psykiatrian laitos
Oulun yliopisto
Toukokuu 2016
Ohjaaja: Matti Penttilä

TIIVISTELMÄ

Isopahkala, Ville: Liikuntaharrastuksen ja psykoosiin sairastumisen riskin yhteys

Syventävien opintojen tutkielma: 25 sivua

Psykoosisairaudet ja erityisesti skitsofrenia ovat vaikeasti parantuvia psykiatrisia sairauksia, joiden vaikutus ulottuu aina moneen muuhunkin henkilöön itse potilaan lisäksi. Skitsofrenia on merkittävä työkyvyttömyyden ja kansantaloudellisten menetysten aiheuttaja, sillä noin puolet potilaista on työkyvyttömyyseläkkeellä viiden vuoden kuluttua sairauden puhkeamisesta. Näistä syistä psykoosisairauksia ehkäisevien tekijöiden löytäminen ja niiden hyödyntäminen käytännön tasolla ovat tärkeitä tavoitteita psykiatriselle tutkimukselle ja terveydenhoitojärjestelmälle.

Tässä tutkielmassa kartoitetaan kirjallisuuskatsauksen avulla nykyistä tietämystä liikunnan vaikutuksista psykoosia sairastaviin ja psykoosiin sairastumisen riskiin. Psykoosiin sairastumisen ja intensiivisen aerobisen liikunnan harrastamisen yhteyttä myös tutkitaan Pohjois-Suomen syntymäkohortin 1966 aineiston pohjalta. Pohdin myös liikunnan mahdollisia fysiologisia vaikutusmekanismeja psykoosisairauksien kannalta.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella riittävällä määrällä intensiivistä aerobista liikuntaa on merkittäviä positiivisia vaikutuksia skitsofreniapotilaiden oireisiin ja elämänlaatuun. Oman tutkimuksen aineistossa, joka koostui 24-vuotiaista miehistä, ei havaittu merkittävää yhteyttä liikunnan ja psykoosiin sairastumisen riskin välillä.

Liikuntainterventioita voidaan varauksetta suositella psykoosisairaiden oireiden lievittämiseksi ja erityisesti skitsofreniaan liittyviä liitännäissairauksia ehkäisemään.

Avainsanat: psykoosi, skitsofrenia, liikunta

1. JOHDANTO.....	1
1.1. Psykoosisairaudet	1
1.1.1. Psykoosin määritelmä.....	1
1.1.2. Psykoosien etiologia.....	1
1.1.3. Skitsofrenia.....	3
1.1.4. Psykoosisairauksien hoito ja ennuste	3
1.1.5. Psykoosisairauksien ehkäisy.....	5
1.2. Liikunnan vaikutukset mielenterveyteen.....	5
1.2.1. Fyysisen aktiivisuuden vaikutukset psykoosisairauksiin	6
2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	7
2.1. Tarkoitus.....	7
2.2. Tutkimusongelma	7
3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	7
3.1. Tutkimusaineisto	7
3.1.1. Pohjois-Suomen syntymäkohortti 1966	7
3.2. Tutkimusmenetelmät	8
3.2.1. Kirjallisuuskatsaus.....	8
3.2.2. Oma tutkimus	9
4. TULOKSET	9
4.1. Kirjallisuuskatsauksen tulokset	9
4.1.1. Meta-analyysit	9
4.1.2. Taulukko 1. Kirjallisuuskatsauksen tärkeimmät tulokset taulukkomuodossa: systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit.....	9
4.1.3. Alkuperäistutkimukset.....	10
4.1.4. Taulukko 2. Kirjallisuuskatsauksen tärkeimmät tulokset taulukkomuodossa: alkuperäistutkimukset.....	11
4.1.5. Päätelmiä kirjallisuuskatsaukset pohjalta	12
4.2. Oman tutkimuksen tulokset.....	12
4.2.1. Tulokset histogrammin avulla esitettynä.....	12
4.2.2. Mahdollisen yhteyden tilastollisen merkitsevyyden arviointi ristiintaulukoimalla	14
5. POHDINTA.....	14
5.1. Oman tutkimuksen tulkinta	14
5.1.1. Oman tutkimuksen rajoitukset.....	15
5.2. Liikunnan fysiologinen vaikutusmekanismi.....	15
5.2.1. Sykevälivaihtelu ja vagaalinen modulaatio	15
5.2.2. Liikunnan ja neurotrofisten tekijöiden välinen yhteys	15

5.2.3. Joukkueurheilulajit ja sosiaalisuus	16
5.3. Lopuksi	17
5.3.1. Yhteenveto.....	17
5.3.2. Tutkimusaiheita tulevaisuudessa	17
5.3.3. Kiitoksia tutkielman tekoa avustaneille henkilöille.....	17
6. LÄHTEET	17

1. JOHDANTO

1.1. Psykoosisairaudet

1.1.1. Psykoosin määritelmä

Psykoosi voidaan määritellä tilaksi, jossa henkilön on vaikeaa erottaa todellista epätodellisesta. psykoosille tyypillisiä kliinisiä oireita ovat deluusiot eli harhaluulot ja hallusinaatiot eli aistiharhat. Aistiharhat voivat olla kuulo-, näkö-, kosketus- tai hajuharhoja. Psykoottisena henkilöä voidaan pitää ilman aistiharhoja tai harhaluuloja erittäin sekavan ja epäloogisen puheen ja oudon käyttäytymisen perusteella. (1,2) Aistiharhat ja harhaluulot ovat niin sanottuja positiivisia psykoosin oireita. Niillä tarkoitetaan ylimääräisiä, normaalista psyykkisestä toiminnasta poikkeavia piirteitä potilaan käytöksessä. Psykoosilla on myös negatiiviseksi oireiksi kutsuttuja oireita. Ne ovat puutosoireita, eli normaalien psyykkisten toimintojen vajeita. Negatiivisia oireita ovat tunne-elämän köyhtyminen, aloitekyvyttömyys ja puheen köyhtyminen. Skitsofreniaan liittyy myös kognitiivisten toimintojen heikkenemistä ennen ja jälkeen sairauden puhkeamista. (3)

Psykoosit voidaan jakaa toiminnallisiin eli funktionaalisiin, akuutteihin ja elimellisiin psykooseihin. Toiminnallinen psykoosi johtuu muusta mielenterveyden häiriöstä, kuten skitsofreniasta tai harhaluuloisuushäiriöstä. Skitsofrenian aiheuttamilla toiminnallisilla psykooseilla on taipumus uusiutumiseen (relapsiin). Akuutit psykoosit ovat ohimeneviä ja lyhytkestoisia psykooseja, joita esiintyy esimerkiksi synnytyksen jälkeen. Elimellinen psykoosi johtuu päihteiden tai lääkkeiden väärinkäytöstä tai ruumiillisesta sairaudesta. (4)

Psykoosin diagnoosiin vaaditaan riittävä ajallinen oireiden kesto. Suuri osa normaaliväestöstä kokee ajoittain yksittäisiä psykoottisia oireita, kuten kuuloharhoja, jotka eivät kuitenkaan koskaan etene psykoosin diagnostisia kriteerejä täyttäväksi sairaudeksi. (5)

1.1.2. Psykoosien etiologia

Psykoosi on monitekijäinen mielenterveyden häiriö, johon sairastumiseen vaikuttaa ainakin geeniperimä, sikiökehityksen ja lapsuuden traumat ja sosiaaliset kokemukset. Psykoosisairauksien etiologiaa voi kuvata stressi-alttiusmallin eli stressi-haavoittuvuusmallin kautta. Sen mukaan yksilön alttius sairastumiselle syntyy perintötekijöiden ja varhaiseen kehitykseen liittyvien tekijöiden kautta. (6) Varhaisessa kehityksessä tällaisia tekijöitä ovat esimerkiksi sikiökehityksen häiriöt ja lapsuuden traumat. Mallin mukaan sairastumisalttiin yksilöt sairastuvat psykoosiin sisäisten tai ulkoisten stressitekijöiden laukaisemana. Esimerkiksi uudelle opiskelupaikkakunnalle muuttaminen (ulkoinen stressitekijä) ja siihen liittyvät muutokset sosiaalisessa ympäristössä voivat laukaista psykoosin henkilöllä, joka on perintötekijöiden tai varhaiskehityksen aikaisten tekijöiden vuoksi altis sairastumaan.

1.1.2.1. Perintötekijät

Psykoosisairauksista eniten tutkittu, skitsofrenia, on vahvasti perinnöllinen. (7) Lähisukulaisen skitsofrenia lisää merkittävästi sairastumisriskiä, mutta suurimmalla osalla skitsofreniaa sairastavista ei ole skitsofreniaa sairastavaa lähisukulaista. Suuri genomilaajuinen assosiaatiotutkimus vuodelta 2014 löysi 128 lokusta, eli paikkaa DNA-sekvenssissä (DNA=deoksiribonukleiinihappo), jotka ovat yhteydessä suurentuneeseen skitsofrenian riskiin. Yhdessä nämä muutokset selittävät 3,4 % sairastumisalttiudesta. (8)

Sairauksien riskin vaikuttavien perinnöllisten tekijöiden vaikutuksesta on kaksi hypoteesia, jotka eivät varsinaisesti ole ristiriidassa keskenään. Erään teorian mukaan monien yleisesti esiintyvien geneettisten muutosten kerääntyminen selittää yksilön sairastumisriskiä. Edellä mainitussa GWAS tutkimuksessa (GWAS=genome wide association study) vuodelta 2014 löydettiin monta eri muutosta genomissa, joilla on vaikutusta skitsofreniaan sairastumisen riskiin.

Toisen teorian mukaan on yksittäisiä harvinaisia mutaatioita, joiden merkitys sairauden riskin on merkittävä. Esimerkki tällaisesta harvinaisesta muutoksesta on 22q11.21 – deleetio. Se tarkoittaa suuren sekvenssin (3 miljoonaa emäsparia) puuttumista kromosomin 22 pidemmän osan eräessä alueessa. Sen kantajilla on huomattava riski psykoottiseen oireiluun. Muitakin vastaavanlaisia kopiomäärän muutoksia (deleetiot ja duplikaatiot) DNA-sekvenssissä on yhdistetty ainakin skitsofrenian riskiin. (9)

Geneettinen alttius psykiatrisille sairauksille on usein yhteistä eri psykiatrisille diagnooseille. Esimerkiksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja skitsofrenian alttiusgeeneistä osa on yhteisiä. (7) Myös monet SNP:t eli yksittäisen emäsparin muutokset (SNP= single nucleotide polymorphism) jotka selittävät skitsofrenian ja vakavan masennuksen geneettistä alttiutta ovat yhteisiä. Myös autististen sairauksien (esimerkiksi autismi ja Aspergerin syndrooma) ja skitsofrenian alttiusgeeneistä osa on samoja. (10)

1.1.2.2. Aivojen rakenteen ja toiminnan muutokset

Ainakin skitsofreniasta kärsivillä potilailla aivojen rakenteessa voidaan havaita muutoksia. Nykykäsityksen mukaan skitsofrenian ja psykoosien taustalla on osaltaan aivojen yhteistoiminnan eli konnektiivisuuden häiriö. (11) Tiettyjen aivojen ratojen hyperkonnektiivisuus tai hypokonnektiivisuus on yhteydessä psykoosin puhkeamiseen ja sen vakavuuteen. Nämä muutokset voidaan havaita aivojen magneettikuvauksella, ja niitä on todettu myös psykoosipotilaan lähisukulaisilla, joilla ei ole diagnosoitavissa psykoosia. (12)

Psykoosipotilailla voidaan havaita aivojen harmaan aineen määrän vähenemistä ennen psykoosin puhkeamista, ja psykoosin puhkeamisen jälkeen. Tämä havaitaan erityisesti orbitofrotaalisella aivokuorella ja ohimolohkossa. (13) Orbitofrontaalisen aivokuoren merkittävä rooli kognitiossa, tunteiden ja impulssien säätelyssä ja työmuistin toiminnassa. Siispä orbitofrontaalisen aivokuoren vahingoittuminen voi aiheuttaa esimerkiksi impulsiivisuutta ja kognitiivisten toimintojen heikkenemistä. (14)

1.1.2.3. Ulkoiset tekijät

Psykoosisairaudet, esimerkiksi skitsofrenia ovat monitekijäisiä sairauksia. Geneettisellä alttiudella on suuri merkitys sairastumisriskiin, mutta myös ulkoisilla tekijöillä, kuten lapsuuden kokemuksilla on vaikutusta myöhempään sairastumisriskiin. Geeniperimällä on vaikutusta siihen, kuinka merkittävästi ulkoiset tekijät vaikuttavat yksilön sairastumisriskiin. (15) Toisaalta hyvät ulkoiset olosuhteet voivat suojata geneettisesti alttiita yksilöitä sairastumiselta.

Kaupungissa kasvaminen on yhteydessä suurempaan skitsofrenian riskiin. Tämä voi johtua urbaaniin ympäristöön liittyvistä tekijöistä, kuten päihteiden suuremmasta tarjonnasta ja etnisten vähemmistöjen määrästä. (16) Myös vanhempien heikko sosioekonominen asema (tulotaso ja koulutus), perheenjäsenten psykiatriset sairaudet lisäävät yksilön sairastumisriskiä. (17)

Mielenkiintoista on myös se, miten ympäristö voi vaikuttaa geenien ekspressioon eli ilmenemiseen yksilön fenotyypissä (genotyypin, eli perimän, ja ympäristön yhteisvaikutuksen tulos). Ympäristön vaikutus, esimerkiksi elintavat, voivat muuttaa eri geenien transkription (eli lähetti-RNA:n synteesin) tapahtumisen todennäköisyyttä epigeneettisten mekanismien kautta. Tällaisesta epigeneettisestä säätelystä esimerkki on DNA:n metylaatio, joka ”vaimentaa” geenin estämällä transkriptiota. Olisi mielenkiintoinen tutkimusaihe, minkä geenien epigeneettiseen koodiin aerobinen liikuntaharjoittelu voisi vaikuttaa?

1.1.3. Skitsofrenia

Skitsofrenia on yleisin toiminnallisen psykoosin diagnoosi. Skitsofrenia on vakava psykiatrinen sairaus, joka vaikuttaa huomattavan negatiivisesti henkilön sosiaaliseen toimintakykyyn. Suomessa skitsofreniaa sairastaa lähes prosentti väestöstä ja psykoosiin sairastuu koko elämänsä aikana hieman yli kolme prosenttia väestöstä. (18) Muita psykiatrisia sairauksia joissa voi ilmetä psykoottisia oireita ovat esimerkiksi vakava depressio, psykoottinen mielialahäiriö, harhaluuloisuushäiriö ja mania. (1,4)

Skitsofrenian aiheuttamaa psykoosia (skitsofrenian aktiivinen vaihe) edeltää niin sanottu prodromaalivaihe. Prodromaalivaiheessa esiintyy lieviä psykoosin oireita ja ahdistuneisuutta ja masennusta. Varsinainen skitsofreniadiagnoosi edellyttää vähintään kuukauden ajan esiintyneitä skitsofrenialle tyypillisiä oireita ja toimintakyvyn heikkenemistä. (19) Stressi-alttiusmalli kuvaa hyvin skitsofrenian etiologiaa. (6)

1.1.4. Psykoosisairauksien hoito ja ennuste

1.1.4.1. Hoito

Skitsofrenian hoito perustuu pitkäjänteiseen hoitosuhteeseen, jossa pitkällä aikavälillä keskeisiä periaatteita ovat potilaan aktiivinen hoitoon sitoutumisen tukeminen, integrointi yhteiskuntaan ja uusien sairausjaksojen ehkäisy. Hoidossa keskeistä on psykoosilääkitys ja psykososiaaliset hoitomuodot. Käypä hoito suositus skitsofreniasta jakaa hoidon kolmeen

osaan sairauden vaiheiden mukaisesti: psykoottisen akuuttivaiheen, tasaantumisvaiheen ja vakaan vaiheen hoitoon. (6)

Psykoottisen akuuttivaiheen hoidossa tärkeää on psykoosioireiden vähentäminen. Siihen pyritään yleensä lääkityksen ja terapian avulla. Keskeistä on myös turvallinen hoitoympäristö ja samanaikaissairauksien hoidon aloittaminen. Hoito tapahtuu lähtökohtaisesti avohoidossa, mutta esimerkiksi itsetuhoista tai väkivaltaista potilasta hoidetaan sairaalassa.

Tasaantumisvaihe on akuuttivaihetta seuraava jakso, jossa psykoosioireet ovat lievittyneet. Tasaantumisvaiheen hoito toteutetaan yleensä avohoidossa, ja tavoitteena on oireettomuus ja toipumisen vakiinnuttaminen. Tässä vaiheessa psykoosi uusiutuu herkästi, joten stressitekijöiden välttäminen on tärkeää. Yleensä psykoosilääkitystä jatketaan edelleen.

Vakaassa vaiheessa potilas on toipunut akuutin vaiheen oireista, ja akuuttivaiheen uusiutuminen pyritään estämään ja potilaan elämänlaatua ja toimintakykyä pyritään kohentamaan. Hoidossa on edelleen keskeistä psykososiaaliset hoidot ja lääkehoito.

Psykososiaalisia hoitomuotoja on lukuisia. Tärkeitä ovat esimerkiksi koulutuksellinen terapia eli psykoedukaatio ja yksilöpsykoterapia. Psykoedukaation tarkoituksena on antaa koulutusta sairaudesta yleisesti ja sen mahdollisen uusiutumisen ennakko-oireista. Myös potilaan läheisten psykoedukaatio ja tukeminen ovat tärkeä osa hoitoa kaikissa sen vaiheissa. Yksilöpsykoterapiamuodoista kognitiivis-behavioraalinen terapiamuoto on tutkituin, ja se ilmeisesti vähentää psykoosipotilaan positiivisia ja negatiivisia oireita. (6)

Psykoosin lääkehoito tehoaa erityisesti positiivisiin oireisiin. Lääkitys on erityisen tärkeää akuuttivaiheessa, mutta sen jatkaminen akuuttivaiheen jälkeen pienemmällä annostuksella, relapsien ehkäisemiseksi, on perusteltua. Lääkityksen vaikutus negatiivisiin ja kognitiivisiin oireisiin on vähäinen. (6)

Kaikissa skitsofrenian ja muidenkin psykoosien hoidon vaiheissa potilaan läheisten psykoedukaatio ja tukeminen ovat tärkeä osa hoitoa.

1.1.4.2. Ennuste

Psykoosipotilaan ennuste on hyvin pitkälti riippuvainen psykoosin taustalla olevista tekijöistä. Mikäli psykoosin takana on skitsofrenia, ennuste on usein huonompi kuin lyhytkestoisissa psykooseissa. Pohjois-Suomen syntymäkohortin aineistosta tehdyn tutkimuksen mukaan skitsofreniapotilaista hyvän kliinisen lopputuloksen saavuttaa määritelmästä riippuen 10 - 59 % potilaista ja hyvään sosiaaliseen lopputulokseen pääsee 15-46 %. (20) Täydellinen parantuminen skitsofreniasta on kuitenkin äärimmäisen harvinaista. (21) 2012 julkaistun meta-analyysin (Jääskeläinen ym.) mukaan yksi seitsemästä skitsofreniaan sairastuneesta paranee. Meta-analyysissä tutkijat määrittivät parantumisen kriteereiksi kliinisen paranemisen lisäksi toimintakyvyn palautumisen ja vähintään kaksi vuotta ilman relapsia. Paranemisen todennäköisyys ei ole viime vuosikymmeninä kasvanut huolimatta skitsofrenian hoidon

merkittävästä kehityksestä. (22) Lyhytkestoisissa psykooseissa, joiden taustalla ei ole skitsofreniaa, ennuste on paljon parempi.

1.1.5. Psykoosisairauksien ehkäisy

Psykoosisairauksien, varsinkin skitsofrenian, ehkäisy eli primaaripreventio on tärkeää erityisesti inhimillisen kärsimyksen (potilas ja läheiset) vähentämisen, mutta myös kansantaloudellisten syiden vuoksi. Skitsofreniapotilaista suuri osa, noin 50 %, jää työkyvyttömyyseläkkeelle viiden vuoden kuluessa sairauden puhkeamisesta. (23) Yleiset kansallisella tasolla tehtävät helpot, kustannustehokkaat ja yleishyödylliset liikuntainterventiot esimerkiksi kouluikäisille voisivat olla käyttökelpoisia psykoosin ilmaantuvuuden vähentämisessä.

Psykoosisairauksien ehkäisy painottuu ennakko-oireiden tunnistamiseen ja niiden hoitoon. Erittäin korkean sairastumisriskin potilaiden ensipsykoosin ehkäisyssä lääkkeellinen eli farmakologinen interventio psykoosilääkkeillä on tehokas, mutta todennäköiset sivuvaikutukset eivät kannusta lääkehoidon aloittamiseen ennen kuin se on välttämätöntä. (24) Omega-3 rasvahapoista saattaa olla hyötyä sairastumisen ehkäisyssä, mutta tutkimusnäyttö on vielä heikkoa. ne olisivat kustannustehokas ja hyvin turvallinen ehkäisymuoto. Kognitiivinen psykoterapia on myös tehokas ensipsykoosin ehkäisyssä. (25)

Korkeassa psykoosiriskissä olevien seulonta väestöstä vie resursseja, ja heille kohdennetut sivuvaikutuksiltaan hyvät ennakoivat hoidot, kuten psykoterapia, ovat monesti haastavia toteuttaa kansallisessa mittakaavassa. Koko väestöön, esimerkiksi kouluikäisiin, kohdistuvat psykoosisairauksien riskitekijöitä vähentävät interventiot olisivat tarpeellisia. Liikunta voisi olla yksi kustannustehokas mahdollisuus ilman negatiivisia sivuvaikutuksia.

1.2. Liikunnan vaikutukset mielenterveyteen

Fyysisellä aktiivisuudella on monia vaikutuksia ihmisen kehoon ja mieleen. Fyysisellä aktiivisuudella on somaattisten sairauksien ehkäisyssä kiistan rooli. Sopivalla liikunnan määrällä on vaikutuksia myös mielenterveyteen. (26) Se esimerkiksi vähentää koettua masentuneisuutta ja stressiä. (27) Fyysinen aktiivisuus parantaa koettua mielentilaa ja vähentää sekä varsinaista, depression diagnostiset kriteerit täyttävää masennusta, että lievempiä masennusoireita. (28) Yleisesti parempi mielentila ja masennusoireiden väheneminen voivat suojata potilasta myös muilta mielenterveyden häiriöiltä.

Fyysisellä aktiivisuudella on suuri vaikutus koko kehon toimintaan, eivätkä aivot ole tässä suhteessa poikkeus. Säännöllisellä liikunnalla on koko kehoon kohdistuva anti-inflammatorinen, eli tulehdusta lievittävä vaikutus. Tämä todennäköisesti johtuu ainakin osittain liikunnan aiheuttamasta akuutista anti-inflammatorisesta vasteesta ja viskeraalisen rasvakudoksen vähenemisestä, joka puolestaan johtaa vähentyneeseen adipokiinien eritykseen. Adipokiinit ovat rasvakudoksen solujen eli adiposyyttien tuottamia peptidejä eli lyhyitä aminohappoketjuja, jotka välittävät viestejä kudosten ja veren välityksellä. (29) Tällä puolestaan todennäköisesti on positiivisia vaikutuksia aivojenkin terveyteen. Krooninen

inflammatio havaitaan esimerkiksi kohonneina IL-6 (interleukiini-6), CRP (C-reaktiivinen proteiini) ja TNF (Tumor Necrosis Factor) tasoina. Matala-asteinen tulehdus on taustatekijänä ainakin vakavassa masennuksessa, Alzheimerin taudissa, Parkinsonin taudissa ja skitsofreniassa. (30)

1.2.1. Fyysisen aktiivisuuden vaikutukset psykoosisairauksiin

1.2.1.1. Skitsofrenia

Liikunta skitsofrenian hoidossa, ja myös ehkäisyssä, on hyvin mielenkiintoinen mahdollisuus. Fyysisen aktiivisuuden lisäämisellä voidaan hoitaa ja lievittää skitsofreniaan usein liittyviä liittämissairauksia, kuten sydän- ja verisuonisairauksia. Ennen kaikkea, riittävän intensiivinen ja pitkäkestoinen liikunta vaikuttaa vähentävän positiivisia ja negatiivisia psykoosin oireita skitsofreniapotilailla. Se myös parantaa merkittävästi skitsofreniapotilaiden elämänlaatua. (31)

Neurotrofiset tekijät ovat proteiineja, jotka vaikuttavat hermosolujen differentiaatioon eli erilaistumiseen ja kasvuun. Niitä ovat esimerkiksi hermokasvutekijä eli NGF (Nerve Growth Factor), neurotrofiini 3, neurotrofiini 4 ja aivoperäinen neurotrofinen tekijä eli BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Neurotrofiset tekijät vaikuttavat sitoutumalla erilaisiin trk-reseptoreihin (trk, tropomysin-related kinase). (32)

BDNF on kasvutekijä, joka vaikuttaa neuronien elossa pysymiseen, kasvuun ja differentioitumiseen. Se vaikuttaa myös uusien neuronien ja synapsien syntymiseen. Matalat BDNF tasot on yhdistetty skitsofreniaan (33), joskin tutkimustulokset ovat vaihtelevia. Terveiden ihmisten veren BDNF tasot nousevat huomattavasti aerobisen liikunnan seurauksena. (34) Eräässä tutkimuksessa havaittiin 12 viikon harjoitusohjelman nostavan BDNF tasoja myös skitsofreniapotilailla. (35) On mahdollista, että intensiivisen aerobisen liikunnan aiheuttama BDNF tasojen nousu toimisi skitsofreniaa, psykooseja, ja muitakin mielenterveyden häiriöitä ehkäisevänä tekijänä.

1.2.1.2. Liikunta psykoosin hoidossa

Liikuntainterventio ensipsykoosista kärsiville potilaille vaikuttaa lupaavalta lääke- ja psykososiaalista hoitoa tukevalta hoitomuodolta. Harjoitusohjelmaa, joka sisälsi melko intensiivistä liikuntaa yli 90 minuuttia viikossa, noudattaneiden ensipsykoosipotilaiden negatiivisten psykoosioireiden määrä väheni merkittävästi enemmän kun kontrolliryhmällä 10 viikon aikana. Myös positiivisten- ja yleisoireiden määrä väheni. Erityisesti negatiivisten oireiden väheneminen on merkittävää, koska niiden suuri määrä ennustaa huonoa toipumista, ja antipsykoottinen lääkehoito yleensä tehoaa heikommin negatiivisiin, kuin positiivisiin oireisiin. (36) Tämä korostaa muiden hoitomuotojen, kuten liikunnan, merkitystä lääkehoidon ja psykososiaalisten hoitomuotojen rinnalla.

2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

2.1. Tarkoitus

Liikkumattomuus on todennäköisesti riskitekijä somaattisten sairauksien lisäksi myös psykiatrisille sairauksille. Toisaalta riittävän suuri määrä riittävän intensiivistä liikuntaa mahdollisesti suojaa näiltä sairauksilta. Merkittävän suuri osa ensipsykoosipotilaista ei ole fyysisesti aktiivisia. (37) On viitteitä siitä, että liikunta vähentää skitsofreniapotilaiden psykoosioireita, edellyttäen, että liikunta on riittävän intensiivistä ja määrällisesti vähintään 90 minuuttia viikossa. (31) Se herättää kysymyksen, voisiko laadullisesti ja määrällisesti riittävä liikunta suojata psykoosilta? Tämän tutkielman tarkoitus on selvittää, vähentääkö intensiivinen liikunta psykoosin riskiä. Liikunta olisi yhtenä osana psykoosisairauksien hoitoa äärimmäisen kustannustehokas, eikä sillä ole vakavia sivuvaikutuksia mahdollisten urheiluvammojen lisäksi. Liikunta myös hoitaisi varsinaisten sairausoireiden lisäksi usein varsinkin skitsofreniaan liittyviä liitännäissairauksia.

2.2. Tutkimusongelma

On olemassa monia mekanismeja joiden kautta aerobinen liikunta voi vaikuttaa psykoosisairauksien kehittymiseen ja sillä on hyviä vaikutuksia jo puhjenneeseen sairauteen. On epäselvää, voidaanko aerobisen liikunnan väittää vähentävän riskiä sairastua psykoosiin. Tutkimusongelman voisi muotoilla kysymyksenä: ”Vähentääkö riittävän intensiivinen aerobinen liikunta psykoosin riskiä?” Hypoteesi on, että suurempi määrä riittävän intensiivistä liikuntaa on yhteydessä matalampaan psykoosin riskiin.

3. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

3.1. Tutkimusaineisto

Tutkielman osana on oma tutkimus, jossa tutkitaan psykoosin riskin ja intensiivisen liikunnan välistä yhteyttä. Aineistona toimii Pohjois-Suomen syntymäkohortti 1966 eli NFBC 1966 (Northern-Finland Birth Cohort 1966).

3.1.1. Pohjois-Suomen syntymäkohortti 1966

3.1.1.1. Mikä on Pohjois-Suomen syntymäkohortti 1966?

Pohjois-Suomen syntymäkohortit koostuva kahdesta syntymäkohortista, joissa tutkitaan henkilöitä, joiden äiti on elänyt entisten Oulun tai Lapin läänien alueella, ja arvioitu synnytyisaika on ollut 1.1.1966 – 31.12.1966 (NFBC 1966) tai 1.7.1985 – 30.6.1986 (NFBC 1986). NFBC 1966:ssa tutkittavia oli aluksi 12068 äitiä ja 12231 lasta. Se on epidemiologinen longitudinaalinen tutkimus, jossa tiedot kerätään prospektiivisesti. Tietojen kerääminen on alkanut jo raskauden aikana, ennen koehenkilöiden syntymää. Tietoa on kerätty raskauden ja syntymän aikaisten tutkimusten lisäksi 1-, 14-, 15-, 16-, 24-, 31- ja 46-vuoden iässä. Kaikissa

tutkimuksissa ei ole mukana kaikkia kohortin koehenkilöitä, vaan esimerkiksi 24-vuotiaille tehty tutkimus on osatutkimus, jossa ei ole mukana kaikkia kohortin koehenkilöitä. (38) Erityisesti 14-, 24- ja 31-vuotiaille tehdyissä kyselytutkimuksissa on tietoa liikuntatottumuksista. 14-vuotistutkimuksessa osana oli kyselylomake, jossa kartoitettiin kasvua, terveyttä, elämäntapoja, koulumenestystä ja kotioloja. 24-vuotistutkimus sisälsi kyselylomakkeen, jossa kerättiin tietoa esimerkiksi liikuntatottumuksista, ruokailutottumuksista ja sosiaalisista suhteista. 31-vuotistutkimus koostui kyselylomakkeesta, jossa kartoitettiin esimerkiksi sosioekonomista statusta ja terveyttä. 31-vuotistutkimukseen kuului myös kliinisiä tutkimuksia, esimerkiksi verinäyte.

3.1.1.2. Psykiatrinen tutkimus NFBC 1966 pohjalta

NFBC 1966:n pohjalta on tehty paljon psykiatrista tutkimusta. Tutkimusryhmiä vetävät professori Juha Veijola ja dosentti Eerika Jääskeläinen. Ennen eläköitymistään emeritusprofessori Matti Isohanni on myös ollut merkittävä tutkimusryhmien vetäjä NFBC 1966:n psykiatrisissa tutkimuksissa. Tärkeimpiä tutkittavia teemoja ovat psykiatristen sairauksien epidemiologia ja skitsofrenian eteneminen ja sairaudenkulku. NFBC 1966:n pohjalta on kirjoitettu 77 alkuperäisartikkelia skitsofreniaan liittyen. Yhteensä kohortin pohjalta on tehty lähes 1000 vertaisarvioitua julkaisua. (39)

3.2. Tutkimusmenetelmät

3.2.1. Kirjallisuuskatsaus

Tutkielman osana on kirjallisuuskatsaus, jossa perehdytään siihen, mitä jo tiedetään aiheesta. Kirjallisuuskatsauksessa myös etsitään oman tutkimuksen hypoteesia tukevia tai horjuttavia viitteitä. Kirjallisuuskatsaus suoritetaan etsimällä fyysisen aktiivisuuden ja liikunnan yhteyttä psykoosin riskiin tutkivia tutkimuksia Pubmed – tietokannasta. Kirjallisuuskatsaukseen sisältyy myös tutkimuksia joissa ei tutkita psykoosin riskin ja liikunnan yhteyttä, vaan esimerkiksi liikunnan vaikutusta psykosairauksiin. Hakusanat Pubmed – tietokantaan suoritettavaan hakuun ovat: “(“physical activity”[Title] OR aerobic[Title] OR exercise[Title])) AND (schizophreni*[Title] OR psychosis[Title] OR psychotic[Title])”. Näistä tehtiin rajaus niin että englanninkieliset, ihmisillä tehdyt tutkimukset, joista oli saatavilla koko teksti, sisällytettiin.

Haku tuotti rajauksien jälkeen 25 tulosta, joista abstraktin perusteella valittiin relevantit julkaisut tarkempaan tarkasteluun. Yksikään näistä ei varsinaisesti tutkinut fyysisen aktiivisuuden ja psykoosin riskin yhteyttä. Näistä 25:sta julkaisusta kuitenkin viisi sisällytettiin kirjallisuuskatsaukseen, koska ne tarjosivat tietoa fyysisen aktiivisuuden vaikutuksesta skitsofreniaa sairastaviin potilaisiin.

Näiden julkaisujen lisäksi katsaukseen otettiin mukaan seuraavat julkaisut: Firth ym. 2015 A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients (31) ja Koivukangas ym. 2010, Physical activity and fitness in adolescents at risk for psychosis within the Northern Finland 1986 Birth Cohort. (40) Systemaattinen katsaus (Firth ym.)

sisällytettiin haun ulkopuolelta, koska se on melko uusi julkaisu, jossa tutkittiin juuri tämän tutkielman kannalta olennaista ihmisryhmää. NFBC 1986 pohjalta tehty tutkimus (Koivukangas ym.) sisällytettiin, koska siinä tutkittiin esimerkiksi hengitys- ja verenkiertoelimistön kunnan yhteyttä psykoosiin riskiin. Tämä on hyvin mielenkiintoista tämän tutkielman kannalta, koska liikunta, varsinkin intensiivinen aerobinen liikunta, parantaa juuri hengitys- ja verenkiertoelimistön kuntoa.

3.2.2. Oma tutkimus

Tutkielman osana tehtävä oma tutkimus tehdään NFBC 1966 datan pohjalta. Siinä tutkitaan intensiivisen fyysisen aktiivisuuden yhteyttä psykoosiin riskiin.

Muuttujina olivat hengästystä ja hikoilua aiheuttavan liikunnan määrä ja jokin psykoosidiagnoosi. Liikunnan määrää arvioitiin 24-vuotiaille tehdyn kyselytutkimuksen perusteella. Heiltä kysyttiin: ”Kuinka usein harrastat vapaa-aikanasi jotain liikuntamuotoa vähintään puoli tuntia kerrallaan niin, että hengästyit ja hikoilet?” Vastausvaihtoehtoja oli neljä: 1. ”päivittäin tai lähes päivittäin”, 2. ”yli 3 kertaa viikossa”, 3. ”2-3 kertaa viikossa” ja 4. ”noin kerran kuukaudessa tai harvemmin”. Tulokset saatiin 985:lta henkilöltä, joista 18:sta oli jokin psykoosidiagnoosi 31-vuotiaana. Tilastoanalyysi tehtiin SPSS-ohjelmalla muodostamalla histogrammi kyselyn tuloksista terveistä koehenkilöistä koostuvalle populaatiolle (N=967) ja niille joilla oli diagnosoitu psykoosi (N=18) erikseen. Mahdollisen yhteyden tilastollista merkittävyyttä pyritään arvioimaan ristiintaulukoimalla ja chi-square – testillä.

4. TULOKSET

4.1. Kirjallisuuskatsauksen tulokset

4.1.1. Meta-analyysit

Meta-analyysien perusteella intensiivisen liikunnan hyvät vaikutukset skitsofreniapotilaiden oireisiin, erityisesti negatiivisiin oireisiin, ovat selkeästi havaittavissa. (Ks. Taulukko 1.) Firthin ym. meta-analyysissä interventiot, joiden koehenkilöt suorittivat noin 90 minuuttia melko intensiivistä tai intensiivistä liikuntaharjoittelua viikossa, vähensivät psykiatrisia oireita huomattavasti (SMD: 0,72 ja luottamusväli 95 %).

4.1.2. Taulukko 1. Kirjallisuuskatsauksen tärkeimmät tulokset taulukkomuodossa: systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit.

Julkaisu	Päätutkimuskysymys tai tutkimuksen tarkoitus	Tutkittava ihmisryhmä	Tärkeimmät tulokset tämän tutkielman kannalta
Firth ym.	Systemaattinen	Skitsofreniaa sairastavat	75 - 120 minuuttia

2015. (31)	katsaus, tutkittiin liikuntaintervention fyysisiä ja psyykkisiä vaikutuksia ei-affektiivisissa psykoosisairauksissa eli käytännössä skitsofreniassa.	henkilöt.	viikossa kohtalaisen intensiivistä tai intensiivistä liikuntaa vähensi merkittävästi positiivisia ja negatiivisia oireita.
Gorczynski ym. 2010. (41)	Tarkoituksena on tutkia liikuntaharjoittelun ja liikuntaohjelmien vaikutusta mielenterveyteen. Systemaattinen katsaus.	Skitsofreniaa tai skitsofrenian kaltaista tautia sairastavat henkilöt. Yhteensä kolmesta satunnaistetusta kaksoissokkotutkimuksesta (eli RCT=Randomized Controlled Trial).	Eriyisesti negatiiviset oireet vähentyivät liikuntainterventioryhmissä verrattuna ainoastaan normaalia hoitoa saaneisiin potilaisiin. Liikuntainterventioilla ei ollut havaittavia sivuvaikutuksia.

4.1.3. Alkuperäistutkimukset

Leutwylerin ym. tekemän tutkimuksen perusteella skitsofreniapotilaiden fyysinen aktiivisuus helpottaa depression oireita, on yhteydessä parempaan neurokognitiiviseen suoriutumiskykyyn. Suurempi määrä askelia päivässä oli yhteydessä parempaan neurokognitioon ($p=.002$). Parempi neurokognitio oli yhteydessä myös suurempaan määrään keskiraskaita fyysisiä aktiviteetteja päivässä ($p=.009$). Liikkumattomuus oli yhteydessä vakavampiin masennuksen oireisiin ($p=.03$).

Scheewen ym. julkaisu viittaa siihen että liikunnan aiheuttama hengitys- ja verenkiertoelimistön kunnan kohoaminen voisi vähentää aivojen tilavuuden muutoksia skitsofreniaa sairastavilla. Se myös kasvatti aivokuoren tiheyttä eli niin sanotun harmaan aineen (hermosolujen soomaosat) määrää suurilla alueilla vasemmalla aivokuorella.

Ostermannin ym. 2013 julkaisemassa tutkimuksessa havaittiin että skitsofreniapotilaiden fyysinen suoriutumiskyky on merkittävästi alentunut verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Tämä havaittiin aerobisen kynnyksen, anaerobisen kynnyksen ja vagaalisen säätelyn loppumisen kynnyksen kautta. Aerobinen ja anaerobinen kynnykset määritettiin veren laktaattikonsentraatioiden avulla.

Mittaln ym. 2013 julkaisemien havaintojen mukaan hyvin korkean sairastumisriskin omaavat koehenkilöt ovat fyysisesti vähemmän aktiivisia kuin terveet verrokki-

Koivukankaan ym. tutkimuksen perusteella psykoosiin sairastuvat henkilöt ovat todennäköisemmin olleet 15-16 vuotiaina fyysisesti inaktiivisia, kuin henkilöt, jotka eivät sairastu psykoosiin. Psykoosiin sairastuneilla oli myös huonompi hengitys- ja verenkiertoelimistön kunto. (Ks. Taulukko 2.)

4.1.4. Taulukko 2. Kirjallisuuskatsauksen tärkeimmät tulokset taulukkomuodossa: alkuperäistutkimukset.

Julkaisu	Päätutkimuskysymys tai tutkimuksen tarkoitus	Tutkittava ihmisryhmä	Tärkeimmät tulokset tämän tutkielman kannalta
Leutwyler ym. 2014. (42)	Tarkoituksena selvittää vakavampien skitsofrenian oireiden ja vakavampien neurokognitiivisten oireiden yhteyttä syysisen aktiivisuuden määrään.	30 yli 50 vuotiasta aikuista, jotka sairastivat skitsofreniaa. Keski-ikä 60 vuotta, suurin osa tutkittavista oli miehiä.	Vakavammat masennusoireet olivat yhteydessä liikkumattomuuteen. Suurempi määrä askelia päivässä oli yhteydessä parempaan neurokognitiiviseen toimintakykyyn.
Scheewe ym. 2013. (43)	Tarkoituksena tutkia liikunnan (6 kuukautta, 2 tuntia viikossa) vaikutusta aivojen ja hippokampuksen tilavuuteen, ja harmaan aineen määrään (hermosolujen soomaosat).	Skitsofreniaa sairastavat henkilöt ja terveet kontrollihenkilöt.	Liikuntainterventio ei aiheuttanut muutoksia aivojen tai hippokampuksen tilavuudessa, eikä harmaan aineen määrässä. Hengitys- ja verenkiertoelimistön kunnan paraneminen oli kuitenkin yhteydessä aivojen tilavuuden muutoksen vähenemiseen ja lisäsi harmaan aineen määrää vasemmalla aivokuorella.
Ostermann ym. 2013. (44)	Tarkoituksena on tutkia yksittäisen liikuntaharjoituksen fysiologisia vaikutuksia skitsofreniapotilailla.	23 skitsofreniaa sairastavaa henkilöä ja 23 tervettä kontrollihenkilöä.	Skitsofreniapotilailla sykevälivaihtelu eli HRV (Heart Rate Variability) ja hengitystiheys eroavat terveistä kontrolleista. Skitsofreniapotilaiden aerobinen ja anaerobinen suorituskyky oli heikompaa kuin kontrolleilla. Vagaalinen modulaatio oli skitsofreniapotilailla heikompaa (Raja-arvo vagaalisen säätelyn loppumiselle harjoituksen intensiteetin lisääntyessä

			matalampi.), mikä oli yhteydessä suurempaan veren tulehdusvälittäjäaineiden pitoisuuteen (IL-6 ja TNF-alfa).
Mittal ym. 2013. (45)	Tarkoituksena on tutkia fyysisen aktiivisuuden yhteyttä aivojen rakenteeseen ja sairauden oireisiin.	29 hyvin korkean skitsofreniaan sairastumisriskin (UHR eli Ultra High Risk) omaavaa koehenkilöä ja 27 tervettä kontrollihenkilöä.	UHR – ryhmän fyysinen aktiivisuus oli merkittävästi vähäisempää kuin verrokeilla. Erityisesti paikoillaan vietetty aika oli huomattavasti suurempi UHR – ryhmällä. Tämä on merkittävä riskitekijä skitsofrenian liitännäissairauksille.
Koivukangas ym. 2010. (40)	Tarkoituksena on tutkia fyysisen aktiivisuuden ja hengitys- ja verenkiertoelimistön kunnon yhteyttä psykoosin riskiin nuorilla.	Pohjois-Suomen syntymäkohortin 1986 (NFBC 1986) jäsenet.	Psykoosiin sairastuvat todennäköisemmin ne koehenkilöt, jotka olivat nuorena fyysisesti inaktiivisia. Hengitys, ja verenkiertoelimistön huonon kunnon ja psykoosin riskin välillä oli yhteys, joskaan ei tilastollisesti merkittävä.

4.1.5. Päätelmiä kirjallisuuskatsaukset pohjalta

Liikunnalla ja fyysisellä aktiivisuudella on siinä määrin merkittäviä ja havaittavia vaikutuksia skitsofreniapotilaisiin, että on varsin mielekästä esittää hypoteesi siitä että riittävä määrä erityisesti riittävän intensiivistä liikuntaa vähentäisi psykoosiin sairastumisen riskiä.

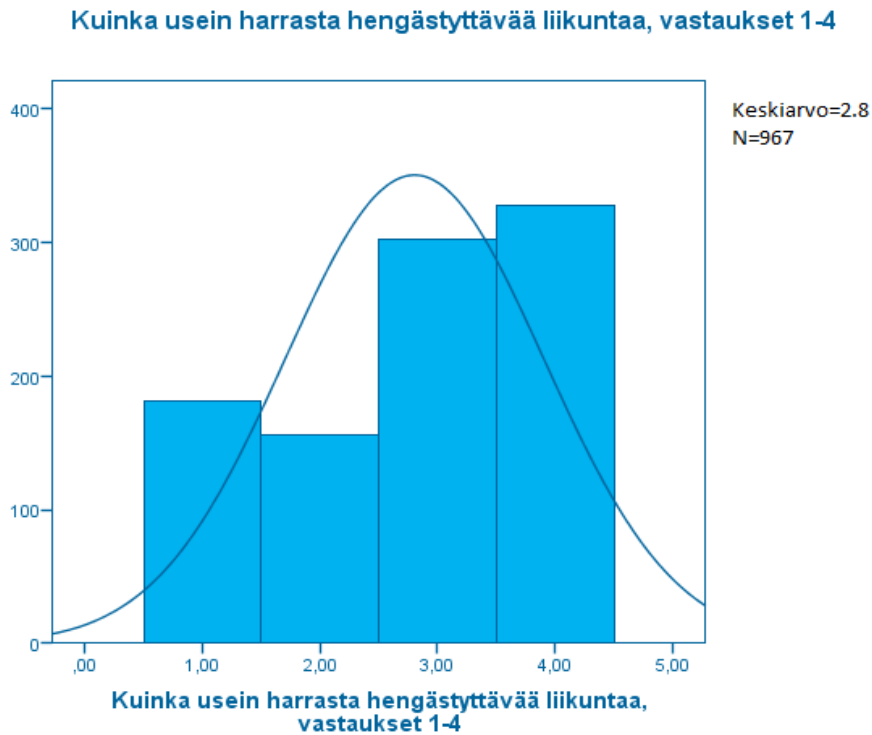
Vielä ei tiedetä tarkalleen, mikä tai mitkä ovat tärkeimpiä fysiologisia vaikutusmekanismeja liikunnan positiivisten vaikutusten taustalla. On myös mielenkiintoinen kysymys, kuinka suuri osa liikunnan vaikutuksista selittyy joukkuelajien sosiaalisuudella.

4.2. Oman tutkimuksen tulokset.

4.2.1. Tulokset histogrammin avulla esitettynä

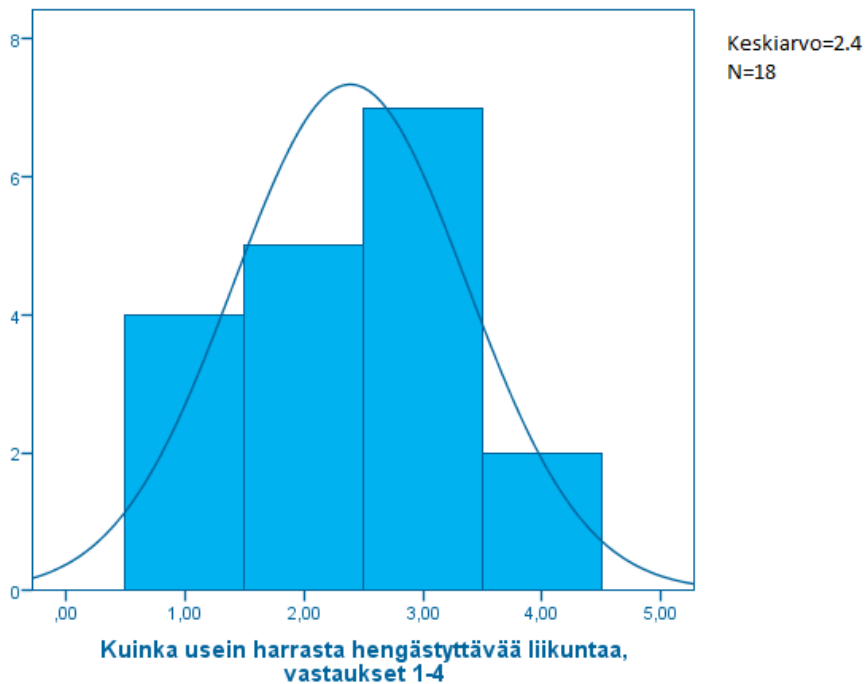
Kuviossa 1. on esitettynä aerobisen liikunnan määrän jakautuminen terveillä koehenkilöillä (N=967). Kuviossa 2. on esitettynä aerobisen liikunnan määrän jakautuminen psykoosiin sairastuneilla koehenkilöillä (N=18). Kahdelle henkilölle ei löytynyt luotettavaa tietoa kyselylomakkeesta.

Terveillä koehenkilöillä (967 henkilöä) kyselytutkimuksen vastausluokkien keskiarvoksi tuli 2,8 (Ks. Kuvio 1.) Psykoosiin sairastuneilla (18 henkilöä) keskiarvo oli 2,4 (Ks. Kuvio 2.) . Liikunnan määrää kuvaavia vastausluokkia oli neljä. Vastausluokka 1 vastaa eniten liikkuneita (”päivittäin tai lähes päivittäin”) ja 4 vähiten liikkuneita (”noin kerran kuukaudessa tai harvemmin”).



Kuvio 1. Aerobisen liikunnan määrän jakautuminen koehenkilöillä ilman psykoosidiagnoosia.

Kuinka usein harrasta hengästyttävää liikuntaa, vastaukset 1-4



Kuvio 2. Aerobisen liikunnan määrän jakautuminen psykoosiin sairastuneilla koehenkilöillä.

4.2.2. Mahdollisen yhteyden tilastollisen merkittävyyden arviointi ristiintaulukoimalla

Psykoosiin sairastuneet arvioivat oman aerobisen liikkumisensa määrän keskimäärin suuremmaksi kuin terveet verrokkit. Psykoosiin sairastumisen ja aerobisen liikunnan määrän välillä ei kuitenkaan tässä tutkimuksessa havaittu olevan merkittävää yhteyttä. Yhteyden tilastollista merkittävyyttä kuvaavaksi p-arvoksi tuli .199, eli yhteys ei ole tilastollisesti merkitsevä.

5. POHDINTA

5.1. Oman tutkimuksen tulkinta

Tässä aineistossa intensiivisen aerobisen liikunnan määrän ja psykoosiin sairastumisen riskin välillä ei löytynyt yhteyttä, mikä on ristiriidassa esitetyn hypoteesin kanssa. Psykoosiin sairastuneet olivat itse asiassa tässä aineistossa raportoineet liikkuvansa hieman enemmän kuin terveenä pysyneet koehenkilöt. Ainakin skitsofreniaan sairastumisen riskin ja liikuntaharrastuksen mahdollinen yhteys on mielenkiintoinen. Skitsofrenia on psykoosisairauksista vakavin ja useimmiten sen kehittymiseen psykoottiseen akuuttivaiheeseen asti kestää jonkin aikaa. Siispä elintavoilla voisi olettaa olevan suurempi merkitys juuri skitsofrenian kehittymiseen.

5.1.1. Oman tutkimuksen rajoitukset

Tutkittavat olivat kaikki miespuolisia ja jo 24-vuotiaita, mikä rajoittaa hieman johtopäätösten tekemistä. Liikunnan määrä oli itse raportoitua ja uusia psykoosidiagnooseja on todennäköisesti tullut vielä 31-vuotisseurannan jälkeen. Osa on diagnooseista on myös voinut tulla ennen 24-vuotiskyselyä, mikä vaikeuttaa syy-seuraussuhteen osoittamista. Lisäksi psykoosiin sairastuneiden ryhmä koostui vain 18:sta henkilöstä, joten näyte ei ole kovin kattava, eikä välttämättä anna kovin vahvaa perustaa johtopäätöksille psykoosiin sairastuvien aerobisen liikunnan määrästä.

5.2. Liikunnan fysiologinen vaikutusmekanismi

Kirjallisuuskatsauksen perusteella liikunnalla vaikuttaisi olevan merkittäviä positiivisia vaikutuksia psykoosipotilaisiin. Liikunnalla on selvä, mutta jossain määrin erilainen fysiologinen vaste terveiden ja psykoosisairauksista kärsivien kehossa.

5.2.1. Sykevälivaihtelu ja vagaalinen modulaatio

Sykevälivaihtelu on riippuvaista autonomisen hermoston, erityisesti parasympaattisen hermoston, toiminnasta. Niinpä psyykkiset ja fyysiset stressitekijät vaikuttavat siihen. Terveillä ja nuorilla ihmisillä sykevälivaihtelu on suurempaa kuin huonokuntoisilla ja vanhemmilla ihmisillä. (46) Skitsofreniapotilaiden heikentynyt sykevälivaihtelu voi olla yhteydessä huonoon fyysiseen kuntoon.

Vagaalinen modulaatio (vagus – hermon kautta tapahtuva säätely) on osaltaan vastuussa sykkeen vaihtelusta vaikuttamalla asetyylikoliinivälitteisesti sinussolmukkeeseen toimintaan. Vagus – hermon kautta tapahtuu sykkeen parasympaattinen säätely (syke laskee) ja sympaattinen säätely (syke nousee) tapahtuu adrenaliinin ja noradrenaliinin välityksellä. Kun liikunnan intensiteettiä nostetaan tasaisesti, tulee tietyssä kohdassa vastaan vagaalisen modulaation loppuminen (vagal threshold). Tämä kynnys vaikuttaisi tulevan vastaan nopeammin skitsofreniapotilailla kuin terveillä verrokeilla, ja matalampi kynnysarvo puolestaan vaikuttaisi olevan yhteydessä suurempaan veren tulehdusvälittäjäaineiden pitoisuuteen. On vaikeaa sanoa, johtuuko sykevälivaihtelun ja vagaalisen modulaation heikkous itse skitsofrenian vaikutuksista keskushermostoon vai johtuvatko ne skitsofreniaan usein liittyvästä vähäisemmästä liikunnasta johtuvasta huonommasta fyysisestä kunnosta. Olisi mielenkiintoinen tutkimusaihe, voisiko sykevälivaihtelun ja vagaalisen modulaation loppumisen kynnysarvon parantamisella pienentää psykoosin riskiä korkean sairastumisriskin omaavilla henkilöillä?

5.2.2. Liikunnan ja neurotrofisten tekijöiden välinen yhteys

Liikunnan vaikutus veren neurotrofisten tekijöiden määrään on mielenkiintoista, ja tarjoaa yhden mahdollisuuden liikunnan mahdollisten vaikutusten fysiologiseksi syyksi. Ensipsykoosi- ja skitsofreniapotilaiden ääreisverenkierron BDNF – konsentraatioiden on

osoitettu olevan alhaisempia kuin terveillä verrokeilla. Liikunnan puolestaan on osoitettu nostavan ääreisverenkierron BDNF – tasoja. (34,35)

Aivoperäinen hermokasvutekijä (BDNF) ilmenee neurotrofista tekijöistä eniten keskushermostossa, erityisesti hippokampuksessa ja etuaivokuorella. BDNF on dimeeri polypeptidi jonka geeni sijaitsee lokuksessa 11p13 (kromosomin 11 lyhyemmässä päässä sijaitseva alue). Geenin transkriptiossa syntetisoituu suurempi prekursoriproteiini, josta muokataan aktiivinen proteiini poistamalla osia. Aktiivinen BDNF – proteiini läpäisee veri-aivoesteen. BDNF sitoutuu erilaisiin tyrosiinikinaasireseptoreihin aiheuttaen solun sisällä tyrosiini - aminohappojen (osa monia solunsisäisiä proteiineja) fosforylaatiota. Tämä puolestaan aktivoi monia solunsisäisiä signaalikaskadeja eli viestiketjuja.

BDNF vaikuttaa synapsien viestin välitykseen lisäämällä aktivoivien välittäjäaineiden (lisäävät aktiopotentiaalin syntymisen todennäköisyyttä postsynaptisessa neuronissa) presynaptista (ennen synapsirakoa) vapautumista ja lisäämällä postsynaptisten (synapsin jälkeisten) aktiopotentiaalien amplitudia. BDNF myös vähentää postsynaptisten GABA - reseptorien (gamma-aminovoihappo – reseptori) määrää. GABA on inhibitorinen välittäjäaine, jonka sitoutuminen postsynaptisiin GABA – reseptoreihin siis vähentää aktiopotentiaalin syntymisen todennäköisyyttä postsynaptisessa neuronissa. BDNF siis kiihdyttää synapsien toimintaa.

BDNF ilmeisesti vaikuttaa positiivisesti myös synapsien plastisiteettiin, eli kykyyn muuttua ympäristön muuttuessa. Yhteen neuronin kytkeytyy suuri määrä afferentteja eli signaalia tuovia synapseja ja sen aksonista eli viejähaarakkeesta viestiä vie eteenpäin jopa satoja efferenttejä synapseja. Synaptista plastisiteettia voidaan havainnoida esimerkiksi synaptisten yhteyksien pysyvänä ja pitkäaikaisena vahvistumisena toistuvan stimulaation seurauksena. Aivoperäisen hermokasvutekijän on havaittu lisäävän tätä plastisiteettia.

Dopamiini – välittäjäaineella on merkitystä skitsofrenian patofysiologiassa. BDNF ilmeisesti vaikuttaa dopaamiinireseptoreiden selviämiseen ja ekspressioon. Joka tapauksessa, se on äärimmäisen mielenkiintoinen kandidaatti liikunnan mielenterveydelle positiivisten vaikutusten välittäjäksi. (47)

5.2.3. Joukkueurheilulajit ja sosiaalisuus

Liikunnan yksi mahdollinen vaikutusmekanismi psykoosisairauksien oireisiin ja myös niiden ehkäisyyn on urheiluryhmien sosiaalisten vaikutusten kautta. Monet intensiivistä aerobista liikuntaa sisältävät urheilulajit ovat luonteeltaan joukkuelajeja. Esimerkiksi jalkapallo- ja jääkiekkoseurojen kautta saatavat sosiaaliset kontaktit saattavat olla psykoosisairauksia ehkäisevä tekijä, joka usein ilmenee yhdessä, mutta ei ole riippuvainen, itse liikunnasta. Toisaalta, joidenkin urheilulajien varsinkin kilpa-urheilutasolla aiheuttama paine ja stressi voi jopa horjuttaa mielenterveyttä.

5.3. Lopuksi

5.3.1. Yhteenveto

Aerobisen liikunnan hyödyt niin somaattiselle kuin psyykkisellekin terveydelle ovat hyvin dokumentoidut ja varsin kiistattomat. Sen haittavaikutukset ovat todella vähäiset, mikäli urheiluvammojen ehkäisystä huolehditaan riittävällä verryttelyllä ja palautumisella. Liikuntainterventio on useimmiten myös äärimmäisen kustannustehokas, mikä helpottaa sen käytännön toteuttamista suurellekin ihmisryhmälle. Mikäli interventio kohdistuu jo psykoosisairauteen sairastuneisiin, haasteena lienee potilaiden motivoiminen ja motivaation ylläpitäminen.

Liikunnalla on ennalta ehkäisevä vaikutus suureen joukkoon sairauksia, mahdollisesti myös psykoosisairauksiin, vaikka sitä ei tässä tutkielmassa voitukaan osoittaa. Vaikka liikuntainterventio tähtäisi esimerkiksi skitsofrenian ehkäisyyn suuremmissa populaatioissa, vaikutukset olisivat suotuisia myös skitsofrenian liitännäissairauksiin ja lisäksi käytännössä kaikkiin suomalaisiin kansansairauksiin. Voisikin sanoa, että liikuntainterventio ei koskaan ole turha, lopputuloksesta riippumatta.

5.3.2. Tutkimusaiheita tulevaisuudessa

Tulevaisuuden tutkimuksen aiheiksi jää ainakin liikuntaharrastuksen ja yksittäisten psykoosidiagnoosien yhteyksien tutkiminen. Olisi tärkeää tutkia liikuntaintervention tehoa eri sairauden vaiheissa. Kirjallisuuskatsauksen perusteella liikuntainterventio hyödyttää jo sairastuneita vähentämällä oireita. Interventioiden tehokkuuden parantamiseksi olisi tärkeää tietää, millaisille ihmisryhmille ne tarjoavat suurimman hyödyn. Pohjois-Suomen syntymäkohortin 1966 aineistoista on löydetty monia riskitekijöitä skitsofreniaan sairastumiselle.(39) Saattaisi olla tehokasta suunnata liikuntainterventiot esimerkiksi niille henkilöille, jotka oppivat seisomaan ja kävelemään keskimääräistä myöhemmin.

5.3.3. Kiitoksia tutkielman tekoa avustaneille henkilöille

Tutkielman ohjaajalla (Matti Penttilä) on ollut suuri rooli tutkielman kehityksessä ja tilastotieteen menetelmien käytössä Pohjois-Suomen syntymäkohortin 1966 24-vuotiaille tehdyn kyselytutkimuksen tulosten tulkinnassa.

6. LÄHTEET

(1) Huttunen M. Psykoosi (mielisairaus). 2015; Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00411. Vierailtu: 3/1, 2016.

- (2) Gaebel W, Zielasek J. Focus on psychosis. *Dialogues Clin Neurosci* 2015 Mar;17(1):9-18.
- (3) Tuulio-Henriksson A. Kognitiiviset toiminnot vaikeissa psykoottisissa häiriöissä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2014;130(3):233-240.
- (4) Moilanen K. Psykoosin arviointi. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2013;129(8):886-892.
- (5) Wigman JT, Vollebergh WA, Raaijmakers QA, Iedema J, van Dorsselaer S, Ormel J, et al. The structure of the extended psychosis phenotype in early adolescence--a cross-sample replication. *Schizophr Bull* 2011 Jul;37(4):850-860.
- (6) Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Skitsofrenia. 2015; Saatavissa: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=hoi35050#s12>. Vierailtu: 3/23, 2016.
- (7) Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009 Jan 17;373(9659):234-239.
- (8) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014 Jul 24;511(7510):421-427.
- (9) Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 2012 Mar 16;148(6):1223-1241.
- (10) Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013 Sep;45(9):984-994.
- (11) Fornito A, Bullmore ET. Reconciling abnormalities of brain network structure and function in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 2015 Feb;30:44-50.
- (12) Fornito A, Harrison BJ, Goodby E, Dean A, Ooi C, Nathan PJ, et al. Functional dysconnectivity of corticostriatal circuitry as a risk phenotype for psychosis. *JAMA Psychiatry* 2013 Nov;70(11):1143-1151.
- (13) van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, van den Heuvel MP, Lepage C, Collins L, et al. Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011 Sep;68(9):871-880.

- (14) Torregrossa MM, Quinn JJ, Taylor JR. Impulsivity, Compulsivity, and Habit: The Role of Orbitofrontal Cortex Revisited. *Biol Psychiatry* 2008 Feb 1;63(3):253-255.
- (15) Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Laksy K, Moring J, et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry* 2004 Mar;184:216-222.
- (16) Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012 Nov;38(6):1118-1123.
- (17) Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjalmsen BJ, Pedersen CB, Mors O, Borglum AD, et al. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015 Jul;72(7):635-641.
- (18) Altindag A. Lifetime prevalence of psychotic disorders in Finland is 3.1%. *Evid Based Ment Health* 2007 Aug;10(3):96.
- (19) Tuominen L, Salokangas R. Skitsofrenia. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2016;132(5):467-470.
- (20) Lauronen E, Miettunen J, Veijola J, Karhu M, Jones PB, Isohanni M. Outcome and its predictors in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Eur Psychiatry* 2007 Mar;22(2):129-136.
- (21) Lauronen E, Koskinen J, Veijola J, Miettunen J, Jones PB, Fenton WS, et al. Recovery from schizophrenic psychoses within the northern Finland 1966 Birth Cohort. *J Clin Psychiatry* 2005 Mar;66(3):375-383.
- (22) Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013 Nov;39(6):1296-1306.
- (23) Kiviniemi M, Suvisaari J, Pirkola S, Laksy K, Hakkinen U, Isohanni M, et al. Five-year follow-up study of disability pension rates in first-onset schizophrenia with special focus on regional differences and mortality. *Gen Hosp Psychiatry* 2011 Sep-Oct;33(5):509-517.
- (24) McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Oct;59(10):921-928.

- (25) van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013 Sep;149(1-3):56-62.
- (26) Kim YS, Park YS, Allegrante JP, Marks R, Ok H, Ok Cho K, et al. Relationship between physical activity and general mental health. *Prev Med* 2012 Nov;55(5):458-463.
- (27) Hassmen P, koivula N, Uutela A. Physical exercise and psychological well-being: a population study in Finland. *Preventive Medicine* 2000;30(1):17-25.
- (28) Hoegh Poulsen P, Biering K, Andersen JH. The association between leisure time physical activity in adolescence and poor mental health in early adulthood: a prospective cohort study. *BMC Public Health* 2016 Jan 5;16(1):3-015-2658-5.
- (29) Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011 Aug 5;11(9):607-615.
- (30) Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Res Bull* 2016 Mar 25.
- (31) Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med* 2015 May;45(7):1343-1361.
- (32) Castren E, Lindholm D. Hermokasvutekijän reseptorin arvoitus selviämässä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 1992;108(1):10-10.
- (33) Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2011 Sep;16(9):960-972.
- (34) Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Moller NC, Andersen LB. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand J Med Sci Sports* 2014 Feb;24(1):1-10.
- (35) Kim HJ, Song BK, So B, Lee O, Song W, Kim Y. Increase of circulating BDNF levels and its relation to improvement of physical fitness following 12 weeks of combined exercise in chronic patients with schizophrenia: a pilot study. *Psychiatry Res* 2014 Dec 30;220(3):792-796.
- (36) Firth J, Carney R, Elliott R, French P, Parker S, McIntyre R, et al. Exercise as an intervention for first-episode psychosis: a feasibility study. *Early Interv Psychiatry* 2016 Mar 14.

- (37) Lee EH, Hui CL, Chang WC, Chan SK, Li YK, Lee JT, et al. Impact of physical activity on functioning of patients with first-episode psychosis--a 6 months prospective longitudinal study. *Schizophr Res* 2013 Nov;150(2-3):538-541.
- (38) Northern Finland Birth Cohort Studies, NFBC. Saatavissa: <http://www oulu.fi/nfbc/>. Vierailtu: 3/31, 2016.
- (39) Jaaskelainen E, Haapea M, Rautio N, Juola P, Penttila M, Nordstrom T, et al. Twenty Years of Schizophrenia Research in the Northern Finland Birth Cohort 1966: A Systematic Review. *Schizophr Res Treatment* 2015;2015:524875.
- (40) Koivukangas J, Tammelin T, Kaakinen M, Maki P, Moilanen I, Taanila A, et al. Physical activity and fitness in adolescents at risk for psychosis within the Northern Finland 1986 Birth Cohort. *Schizophr Res* 2010 Feb;116(2-3):152-158.
- (41) Gorczynski P, Faulkner G. Exercise therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 May 12;(5):CD004412. doi(5):CD004412.
- (42) Leutwyler H, Hubbard EM, Jeste DV, Miller B, Vinogradov S. Associations of schizophrenia symptoms and neurocognition with physical activity in older adults with schizophrenia. *Biol Res Nurs* 2014 Jan;16(1):23-30.
- (43) Scheewe TW, van Haren NE, Sarkisyan G, Schnack HG, Brouwer RM, de Glinck M, et al. Exercise therapy, cardiorespiratory fitness and their effect on brain volumes: a randomised controlled trial in patients with schizophrenia and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 Jul;23(7):675-685.
- (44) Ostermann S, Herbsleb M, Schulz S, Donath L, Berger S, Eisenträger D, et al. Exercise reveals the interrelation of physical fitness, inflammatory response, psychopathology, and autonomic function in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2013;39(5):1139-1149.
- (45) Mittal V, Gupta T, Orr J, Pelletier-Baldelli A, Dean D, Lunsford-Avery J, et al. Physical activity level and medial temporal health in youth at ultra high-risk for psychosis. *Journal of Abnormal Psychology* 2013;122(4):1101-1110.
- (46) Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol* 1998 Feb;274(2 Pt 2):H424-9.
- (47) Favalli G, Li J, Belmonte-de-Abreu P, Wong AH, Daskalakis ZJ. The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2012 Jan;46(1):1-11.